Aus dem Hygienischen Institut der Universität Bonn
Direktor: Prof. Dr. Selter

Experimentelle Untersuchungen über die Immunitätsleistung des Meerschweinchenorganismus bei subkutaner und intravenöser Vorbehandlung mit schwach virulenten Bazillen.

Inaugural - Dissertation

zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn.

Vorgelegt am 14. September 1939

von

August Sbiegay

aus Witten-Ruhr.

BONN 1939

Druckerei J. Duckwitz, Bonn, Maargasse 4

Gedruckt mit Genehmigung

der medizinischen Fakultät der Universität Bonn.

Referent Dr. med. Nagel i. V. für Prof. Dr. Selter.

Korreferent: Prof. Dr. Tiemann.

Meinem lb. Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546405_0015

Experimentelle Untersuchungen über die Immunitätsleistung des Meerschweinchenorganismus bei subkutaner und intravenöser Vorbehandlung mit schwach virulenten Bazillen.

Die Erfolge auf immun-biologischem Gebiete zeigten, daß man einen Organismus durch ein Antigen aktiv oder durch zugeführte Antikörper passiv immunisieren kann. Diese Tatsachen ließen gleich nach der Entdeckung des Tuberkelbazillus die Frage aufkommen, auch die Tuberkulose beim Menschen durch aktive Schutzimpfung zu bekämpfen. Schon Robert Koch suchte in zahlreichen Tierversuchen die Grundlagen hierfür zu schaffen. Trotzdem ist es weder ihm noch unzähligen Forschern nach ihm gelungen, einen brauchbaren Schutzimpfstoff zu gewinnen. Die Schwierigkeiten, die bei den zahlreichen Tierversuchen auftraten und zu keiner endgültigen Klärung führten, liegen in der biologischen Eigenart der Tuberkuloseimmunität begründet. Bei der tuberkulösen Infektion treten im infizierten Organismus nämlich gleichzeitig mehrere biologisch nachweisbare Phänomene auf, die im einzelnen schwer von einander zu trennen sind. So kann man nach stattgehabter tuberkulöser Infektion eine erhöhte Entzündungsbereitschaft des Organismus gegenüber Tuberkelbazillen und deren Giften nachweisen, die Pirquet als tuberkulöse Allergie bezeichnet hat. Neben dieser sogenannten Allergie, die mit dem vegetativen Nervensystem ursächlich in engem Zusammenhang steht, kann man mit serologischen Untersuchungsmethoden (Besredka, Neuberg-Kloppstock, Meinicke, Witebsky-Kuhn-Kingenstein u. a.) komplementbindende Antikörper nachweisen. Außerdem läßt sich eine erhöhte Tätigkeit des mesenchymalen Abwehrapparates im tuberkulösen Organismus feststellen. Alle diese nachweisbaren Phänomene werden für die Ausbildung der Infektionsimmunität, die sich im tuberkulösen Organismus nachweisen läßt, verantwortlich gemacht. Dabei fällt nach der Ansicht zahlreicher Autoren der Allergie der Hauptanteil des erworbenen

Schutzes zu. Noch heute wird diese Ansicht besonders in klinischen Kreisen teilweise vertreten.

Unter Allergie versteht man ursprünglich nach Pirquet eine von der Norm abweichende andersartige Reaktion des Organismus gegenüber irgendwelchen Antigenen. Sie ist in der Regel erworben und kann in der erhöhten hyperergischen oder in der herabgesetzten hypergischen Form in Erscheinung treten. Rößle faßt alle Allergieformen unter dem Begriff der Pathergie zusammen, die entweder spezifisch oder unspezifisch sein können. Die spezifischen beruhen auf einer Antigen-Antikörper-Reaktion. Bei den unspezifischen lassen sich diese nicht nachweisen.

In diagnostischer Hinsicht hat der Nachweis der hyperergischen Allergie durch die Tuberkulinhautproben, von denen die intrakutane nach Mantoux die brauchbarste ist, eine gewisse Bedeutung. Der positive Ausfall dieser Reaktion besagt jedoch nichts anderes, als daß der reagierende Organismus Tuberkelbazillen beherbergt, ganz gleichgültig, ob diese in einem aktiven oder inaktiven tuberkulösen Prozeß oder in einem klinisch abgeheilten Primärkomplex sind. Die Größe der Reaktion gibt uns einen Anhaltspunkt für die im Augenblick bestehende Empfindlichkeit des Hautorgans. Ob die Reaktionsstärke der übrigen Organe mit der Haut parallel geht, ist dabei nicht erwiesen.

Unter Immunität versteht man ganz allgemein das Gefeitsein des Organismus gegen eine Infektion. Sie kann angeboren oder erworben, absolut oder relativ sein. Von einer absoluten Immunität können wir nur dann sprechen, wenn die pathogenen Erreger keinerlei Reaktionen im Organismus hervorrufen, und wenn sie zu jeder Zeit und in jeglicher Menge nicht nur an der Vermehrung gehindert, sondern auch abgetötet werden. Meist ist die Immunität nur eine relative, die sich darin äußert, daß eine gewisse Resistenz des Organismus dem Erreger gegenüber besteht.

Eine Immunitätsleistung kann nun auf verschiedene Weise zustande kommen:

1. durch eine erhöhte Abwehrleistung besonders des reticuloendothelialen Systems;
2. durch Bildung spezifischer Antikörper;
3. durch zelluläre Umstimmung, durch die den Bazillen der Nährboden entzogen wird, wodurch sie in ihrer Vitalität geschwächt und von den unspezifischen Zellelementen leichter abgebaut werden können.

In den meisten Fällen von Immunitätsleistungen kommt eine Kombination der erwähnten Abwehrsysteme in Frage. Auch bei der tuberkulösen Infektion lassen sich im Organismus die beiden ersten Zelleistungen nachweisen, ohne daß diese im einzelnen in der Lage wären, den Hauptschutz im Organismus zu übernehmen. Die häufig im Blutserum bei der Tuberkulose bei Mensch und Tier nachweisbaren komplementbindenden Antikörper haben nach den Ergebnissen zahlreicher Untersucher (Nagel und Fenkner u. a.) keinen Einfluß auf die Vitalität der Tuberkelbazillen. Ebenso ist das RES nicht in der Lage, ein Fortschreiten der tuberkulösen Infektion zu verhindern. Nach der heutigen Vorstellung von der Immunität bei der Tuberkulose wird der Hauptteil des durch die Infektion erworbenen Schutzes dadurch erreicht, daß durch die Invasion von Bazillen im Organismus eine Umstimmung des Zellsystems hervorgerufen wird, die den Bazillen der Superinfektion eine Vermehrung bzw. einen Angriff auf das Körpergewebe nicht gestattet.

Unter besonders günstigen Versuchsanordnungen läßt sich nun beim Meerschweinchen, wenn auch nur für eine kurze Zeit, eine Immunität nachweisen, die der absoluten gleichkommt, und die etwa mit der Virus-Immunität vergleichbar ist. Eine bei Kontrolltieren tödliche Superinfektionsdosis wird vom immunisierten Organismus zu einem bestimmten Zeitpunkt völlig überwunden. Dabei ist jedoch zur Darstellung einer derartig günstigen Schutzwirkung die Versuchsanordnung von größter Bedeutung. Meist ist die entstandene Immunität nur eine relative und läßt eine erhöhte Resistenz des Meerschweinchenorganismus gegenüber der Superinfektionsdosis erkennen.

Im Laufe der Immunitätsforschung bei der Tuberkulose ist infolge der widersprechendsten Versuche und klinischen Untersuchungsergebnisse eine gewisse Verwirrung in der Begriffsprägung entstanden. Zahlreiche Forscher lehnen den Begriff „Immunität" bei der Tuberkulose überhaupt ab. So spricht Liebermeister z. B. von einer Euergie. Eine Immunität besteht für ihn bei der Tuberkulose nicht. Die Schwankungen innerhalb des Krankheitsablaufes führten zur Prägung der Begriffe Euergie und Dysergie. Es ist jedoch dabei zu berücksichtigen, daß dem Kliniker nur Tuberkulosekranke zugeführt werden, bei denen infolge irgendwelcher äußerer oder innerer Einflüsse die Immunitätsleistung des Organismus durchbrochen ist. Eine latente Tuberkulose kann dadurch manifest werden, oder eine Neuinfektion kann in dem so geschwächten Körper zur Wirkung kommen. Wie an Tuberkulinprüfungen bei klinisch gesunden Jugendlichen festgestellt werden konnte, besteht auch heute noch eine Durchseuchung der Menschen in unseren Breiten von 70—80%, teilweise schon bei einem Alter von 16 Jahren. Da die Zahl der klinischen Erkrankungen im Verhältnis zu der Durchseuchungszahl relativ gering ist, kann das Bestehen einer erworbenen sicherlich für kleinste Mengen von Tuberkelbazillen ausreichenden Immunität nicht bezweifelt werden, wenn man bedenkt, daß im Laufe von Jahren die Infektionsquellen im großen und ganzen die gleichen geblieben sind und Superinfektionen sicherlich recht häufig erfolgt sind, ohne daß eine Erkrankung bei den Superinfizierten nachgewiesen werden konnte. Diese Annahme wird durch zahlreiche Tierexperimente bestärkt (Selter u. a.)

Vielleicht ist das im Weltkriege beobachtete Massensterben von nicht tuberkulös infizierten Negerstämmen auf das Fehlen einer Infektionsimmunität zurückzuführen, wenngleich hier die Konstitution, der Klimawechsel und die übrigen ungünstigen Lebensbedingungen, die der Krieg im Gefolge hat, eine große Rolle gespielt haben mögen.

Schon seit der Entdeckung des Koch-Bazillus ist man nun bestrebt, einen brauchbaren Schutzimpfstoff für den Menschen herzu-

stellen. Unzählige Versuche mit den verschiedensten Arten von Impfstoffen sind im Laufe der Jahre durchgeführt worden. Die verschiedensten und widersprechendsten Resultate deuten darauf hin, daß die Immunitätsforschung bei der Tuberkulose mit besonderen Schwierigkeiten zu kämpfen hat. Auch heute noch steht im Mittelpunkt der Forschung immer noch das Problem der hyperergischen Allergie und Immunität. Immer wieder wird versucht bei den Schutzimpfungen im Organismus eine möglichst hohe Tuberkulinempfindlichkeit zu erzeugen, in der Annahme, daß auch damit gleichzeitig ein hoher Immunitätszustand erreicht wird.

Für die Lösung dieses Immunitätsproblems steht dem Tierexperimentator das Meerschweinchen mit seiner hohen Empfindlichkeit zur Verfügung.

Bereits Robert Koch zeigte in seinem Grundversuch, daß eine Zweitinfektion einen gänzlich anderen Verlauf an der Injektionsstelle nimmt als die Erstinfektion.

Römer stelite fest, daß schwach virulente Bazillenstämme imstande sind, eine latente nicht progrediente Tuberkulose hervorzurufen, die die Grundlage für eine günstige Immunität schafft. Er betont dabei, daß im Tierexperiment die Qualität und Quantität der Erst- und Zweitinfektion günstig gewählt werden müssen. Durch die Untersuchung zahlreicher Forscher (Selter u. a.) wissen wir heute, daß eine zweckmäßige und wirksame Immunität von der Anwesenheit lebender Tuberkelbazillen im Organismus abhängig ist. Die von Calmette zur Darstellung einer Immunität benutzten nur ganz schwach virulenten BCG-Bazillen sind nach dem Ergebnis zahlreicher Tierexperimente (Selter, Kraus, Blumenberg u. a.) für eine länger dauernde Immunitätsleistung nicht geeignet. Auch die am Menschen durchgeführten Impfungen mit diesen Bazillen in verschiedenen Ländern haben zu keinem befriedigenden Ergebnis geführt. Diese Resultate berechtigen zu der Annahme, daß die Auslösung der Immunität gleichzeitig eine bestimmte Virulenz des immunisierenden Erregers zur Voraussetzung haben muß.

Lange und Lydtin glauben, daß die Immunität umso stärker ausgebildet ist, je größer und ausgedehnter die tuberkulösen Veränderungen bei der Erstinfektion sind.

Eine größere Schutzimpfung an Tieren wurde von Behring durchgeführt. Er benutzte getrocknete menschliche Stämme, das „Bovovaccin" und überimpfte es auf Rinder, während Robert Koch zu seinen späteren Versuchen als Impfstoff das „Tauruman" verwandte, eine Aufschwemmung humaner und boviner Bazillen in physiologischer Kochsalzlösung. Es ließ sich eine geringe Immunität nachweisen, die aber versagte, als man die Tiere der natürlichen Infektion aussetzte. Die Immunisierungsversuche von Friedmann, der zu seinen Impfungen abgetötete Tuberkelbazillen und saprophytäre säurefeste Bazillen verwandte, waren völlig erfolglos, da die Voraussetzung für eine Tuberkuloseimmunität fehlten. Die Versuchsreihen von Pirquet, der Tuberkelbazillenextrakte nahm, haben keinerlei Wirkung auf das immunbiologische Geschehen des Organismus gezeigt.

Eine günstige Immunitäts- und Abwehrlage kann man, wie zahlreiche Versuche auch im Hygien. Institut Bonn bewiesen, nur dann erzielen, wenn man mit schwach virulenten lebenden Bazillen vorbehandelt. Der schwach virulente Bazillenstamm EM, der hier seit Jahren zur Immunisierung benutzt wird, hat sich als sehr günstig zur Darstellung eines Immunitätseffektes erwiesen. Diese Immunität erstreckt sich über Monate und läßt entgegen gleichartigen Versuchen mit dem BCG-Bazillus eine Superinfektion auch nach langer Beobachtungszeit nicht angehen. Oft werden nach langer Zeit noch lebende Bazillen der Superinfektion in den Organen nachgewiesen. Ein großer Teil der superinfizierten Bazillen wird jedoch vom immunisierten Organismus vernichtet. Da bei den mit EM vorbehandelten Tieren eine nur verschwindend geringe Hautempfindlichkeit nachgewiesen werden kann, muß man annehmen, daß die durch die Erstinfektion hervorgerufene geringe Allergie nicht mit dem erworbenen Schutz identisch ist.

Noch heute ist die Frage umstritten, wie diese Immunität zustande kommt. Zahlreiche Forscher glauben, daß die Anwesenheit von tuberkulösem Gewebe im Organismus genügen werde, um den Schutz im Organismus auszulösen. Wohl haben zahlreiche Versuche z. B. mit abgetöteten Bazillen gezeigt, daß durch die Anwesenheit der Leibessubstanz von Tuberkelbazillen, besonders wenn sie in schwer resorbierbare Substanzen wie Vaselin, Lanolin, Olivenöl usw. eingebettet sind, eine gewisse Resistenz im Organismus ausgelöst wird und daß selbst eine Immunität vorgetäuscht werden kann.

Bei längerer Beobachtung der Versuchstiere stellt sich jedoch später meist heraus, daß die Immunität nur eine scheinbare war, derart, daß die Bazillen der Superinfektion zunächst an der Vermehrung und Ausbreitung gehindert werden. Eine Abtötung kommt jedoch kaum in Frage. Erst nach Ablauf von Wochen kommen die noch im Organismus lebend gebliebenen Bazillen zur Vermehrung. Auffallend rasch schreitet dann die tuberkulöse Erkrankung fort. Durch die Vorbehandlung mit nur abgetöteten Bazillen wird eine länger dauernde Immunitätsleistung nicht erzielt, trotz der oft sehr hohen Tuberkulinempfindlichkeit.

Bei subkutaner Vorbehandlung mit EM-Bazillen kommt es nach Tagen zur Verschleppung eines Teiles der Erreger in die Organe, wie man im Züchtungsversuch nachweisen kann. Nur an der Injektionsstelle und den zugehörigen Lymphknoten kann man makroskopisch die Wirkung der Bazillen nachweisen, so daß man zunächst den Eindruck hat, als würden die Bazillen nur am Ort der Injektion Gewebsveränderungen hervorrufen. Bei der histologischen Untersuchung der parenchymatösen Organe lassen sich jedoch in der größten Zahl der Fälle tuberkulöse Herde nachweisen, die bei den meisten Tieren keine Neigung zum Fortschreiten haben und später abheilen.

Die Superinfektion erfolgt nach den Erfahrungen des Hygien. Instituts am zweckmäßigsten nach 8 Wochen. Zu diesem Zeitpunkt scheint die Immunität ihren Höhepunkt erreicht zu haben. Superinfektionen, die erst nach 3 oder 4 Monaten erfolgten, haben gezeigt,

daß eine Immunitätsleistung nur hier und dort nachweisbar ist. Da auch zu diesem Zeitpunkt in der Mehrzahl der Fälle lebende Bazillen der Erstinfektion nur noch vereinzelt nachweisbar sind, wohl aber noch in vielen Fällen histologisch abheilende tuberkulöse Herde in den Organen festgestellt werden können, kann man annehmen, daß die Immunitätsleistungen nicht von sterilem tuberkulösem Gewebe als solchem, sondern von aktiven Prozessen ursächlich abhängig ist. Dabei ist die Anwesenheit von Bazillen ausschlaggebend.

Die Immunisierungen an Tieren werden auf verschiedene Weise durchgeführt. Dabei wird vielerseits betont, daß die Entwicklung eines lokalen Herdes genügt, um einen hohen Schutz auszulösen. Bei Verimpfung von lebenden oder abgetöteten Bazillen, auch wenn diese in schwer resorbierbaren Substanzen eingebettet sind, wird immer ein Teil des Impfstoffes auf der Blut- und Lymphbahn in die Organe verschleppt, so daß es zu einer allgemeinen langsamen Durchseuchung des Organismus kommt. Die Frage, ob eine rasche Durchseuchung mit dem Antigen oder eine langsame vom lokalen Herd aus für die Immunität wirksamer ist, war schon Gegenstand zahlreicher Untersuchungen.

In der vorliegenden Arbeit soll zu diesem Problem Stellung genommen werden. Es wurde mir die Aufgabe gestellt, nachzuprüfen, ob bei intravenöser oder subkutaner Vorbehandlung eine größere Immunitätsleistung im Meerschweinchenorganismus feststellbar ist.

Die Tierexperimente wurden in Anlehnung an die im Hygien. Institut Bonn gebräuchliche Versuchsanordnung durchgeführt. Vorbehandelt wurden intravenös insgesamt 15 Tiere mit einem Durchschnittsgewicht von ca. 400 g. Die intravenöse Injektion wurde nach Freilegung der linken Vena jugularis in Lokalanästhesie vorgenommen. Die subkutane Vorbehandlung erfolgte ebenfalls bei 15 Tieren von gleichem Gewicht unter die rechte Bauchhaut. Zur Immunisierung wurde die gebräuchliche Dosis von 1/20 000 mg EM verwandt. Die Bazillenaufschwemmung wurde nach der von Blumenberg angegebenen Oxalatmethode hergestellt. Eine von festem Küss-Nährboden

stammende Bazillenmenge wurde abgewogen und unter tropfenweisem Zusatz von einem Kubikzentimeter Natriumoxalat im Achatmörser verrieben. Der abgewogenen Bazillenmenge wurde dann soviel physiologische NaCl-Lösung zugesetzt, daß in 1 ccm 1 mg Bazillen enthalten war. Von dieser Aufschwemmung wurde die Konzentration von 1/20 000 mg in 0,5 ccm NaCl-Lösung hergestellt. 7 Wochen nach der Erstinfektion wurde mit 25 mg Alttuberkulin die intrakutane Tuberkulinprüfung vorgenommen, die bei den subkutan infizierten Tieren nur sehr schwach, bei den intravenös behandelten Tieren im ganzen etwas stärker verlief. Nach Ablauf von 8 Wochen wurde die Superinfektion bei je 10 Tieren aus beiden Gruppen vorgenommen. Die übrigen 5 Tiere wurden als Kontrollen zur Vorbehandlung genommen. Am Tage der Superinfektion wurden gleichzeitig 6 Meerschweinchen nur mit dem virulenten Superinfektionsstoff als Kontrollen infizert.

Der Impfstoff für die Nachbehandlung wurde nach der oben beschriebenen Methode aus einem sehr virulenten Stamm, der aus einem Punktat gezüchtet war, hergestellt. Die Dosis betrug etwa 1/200 000 mg in 0,5 ccm NaCl-Lösung. Diese Dosis, die sehr hoch ist, habe ich deshalb gewählt, um einen Unterschied im Immunitätseffekt besser erkennen zu können. Bei dieser hohen Bazillenmenge wird die Immunität leicht durchbrochen, und es läßt sich nach Monaten im allgemeinen nur ein wesentlich verlangsamter Ablauf der tuberkulösen Erkrankung bei den immunisierten Tieren im Vergleich mit gleichsinnigen Kontrollen feststellen. Am Tage der Superinfektion wurden aus den Kontrollgruppen zur Erstinfektion je 2 Tiere getötet. Dabei stellte sich heraus, daß bei den intravenös behandelten Tieren makroskopische Veränderungen im Organismus nur in den bronchialen Lymphknoten in Form leichter Vergrößerungen ohne Anzeichen einer Verkäsung nachweisbar waren. Die subkutan vorbehandelten Tiere zeigten eine leichte Schwellung der regionären Lymphknoten ebenfalls ohne Verkäsung. Bei der histologichen Untersuchung ließen sich jedoch bei den intravenös infizierten Tieren

wesentlich stärkere Herdbildungen in Milz, Leber und Lungen nachweisen, als bei den subkutan behandelten, was bei der stärkeren Belastung des Organismus durch die Injektion verständlich ist.

Nach Ablauf von 3 Monaten konnten bei Tier Nr. 816 makroskopisch in der Milz 2 kleine tuberkulöse Knötchen erkannt werden, während nach 6 Monaten bei Tier Nr. 808 makroskopisch tuberkulöse Veränderungen nicht erkennbar waren. Bei den subkutanen Kontrollen konnten zur gleichen Zeit makroskopische Veränderungen ebenfalls nicht nachgewiesen wrden. Von den eigentlichen Versuchstieren wurden 2 nach 6 Monaten aus der intravenösen und subkutanen Gruppe getötet (Tier Nr. 814, 819, 822 und 828). Makroskopisch ließen sich bei beiden intravenös vorbehandelten Tieren nur an den zur Superinfektion gehörigen Lymphknoten Zeichen der tuberkulösen Superinfektion nachweisen, während sich bei Tier Nr. 822 schon tuberkulöse Herde in den parenchymatösen Organen nachweisen ließen. Aus der subkutanen Gruppe waren leider nach 2 bzw. 4 Monaten 4 Tiere (Nr. 821, 824, 830, 829) interkurrent gestorben. Bei Tier Nr. 821 ließ sich im großen Netz, wohl infolge intraperitonealer Impfung, eine Kette verkäster Lymphknoten bis Kischgröße nachweisen. Die Organe waren makroskopisch von tuberkulösen Veränderungen frei. Tier Nr. 824 wies einen erbsgroßen verkästen Abszeß in der Erstinfektionsstelle auf. Bei Tier Nr. 830 ließen sich makroskopisch tuberkulöse Veränderungen nicht feststellen. Die übrigen Tiere wurden im ganzen 8½ Monate beobachtet. Die zu diesem Zeitpunkt getöteten Tiere aus beiden Gruppen wiesen alle mehr oder weniger tuberkulöse Veränderungen zum Teil stärkeren Grades auf, wobei die intravenös vorbehandelten Tiere besser abschnitten. (Siehe Tabelle.)

Die Kontrollen zum Superinfektionsimpfstoff waren schon vor Ablauf der 8½ Monate zum Teil gestorben mit schweren tuberkulösen Veränderungen (Nr. 831, 832, 833). Die übrigen 3 bei Abschluß des Versuches getöten Tiere hatten ebenfalls schwere Organtuberkulosen. (Vergleiche Tabellen.)

Zeichenerklärung:

± = Nachweis der tbc.-Infektion an der Injektionsstelle und den regionären Lymphknoten.

++ = Einzelne kleine Herde in den parenchym. Organen.

+++ = Zahlreiche kleine Herde in den parenchym. Organen.

++++ = Schwere und schwerste Organtbc.

* = eingegangen.

Histologisch wurden nur die Organe untersucht, die makroskopisch frei von tuberkulösen Veränderungen waren.

Mit $^1/_{20000}$ mg EM intravenös vorbehandelten und nach $2^1/_2$ Mon. mit $^1/_{200000}$ mg virulenten Bazillen (Punktat) superinfizierten Meerschweinchen.

Tier Nr.	Erst-infektion	Super-infektion	getötet nach	Makro- Befund	Mikroskopischer Befund	Tuberkulin-Reaktion nach 7 Wochen
814	$^1/_{20000}$ mg EM	nach $2^1/_2$ Mon. $^1/_{200000}$ mg. vir. Bazillen	6 Mon.	+		nach 80 Std. stark positiv
819	„	„	6 Mon.	+	**Lunge**: mehrere größere bereits fibrotische Herde in lufthaltigem Gewebe **Leber**: ganz vereinzelte Zellherde **Milz**: Follikelhyperplasie	„
809	„	„	$8^1/_2$ Mon.	+	Einzelne meist fibrotische Herde im Lungengewebe	„
810	„	„	$8^1/_2$ Mon.	+++		nach 5 Tagen positiv
811	„	„	$8^1/_2$ Mon.	+++		nach 80 Std. stark positiv
813	„	„	$8^1/_2$ Mon.	+	**Lunge**: einzelne z. T. fibrotische Herde **Leber**: vereinzelt fibrotische Herdchen	nach 48 Std. stark positiv
817	„	„	$8^1/_2$ Mon.	++		nach 80 Std. stark positiv
820	„	„	$8^1/_2$ Mon.	+		„

Verlauf der Erstinfektion bei mit $^1/_{20000}$ mg EM intravenös (Halsvene links) infizierten Meerschweinchen.

Tier Nr.	Erst-infektion	Super-infektion	getötet nach	Makro- Befund	Mikroskopischer Befund	Tuberkulin-Reaktion nach 7 Wochen
806	$^1/_{20000}$ mg EM	keine	$2^1/_2$ Mon.	+	**Lunge:** Verdickung der Alveolarsepten **Leber:** fibrot, hyalin-nekrotische Herde **Milz:** Follikelhyperplasie	
807	„	„	$2^1/_2$ Mon.	+	**Lunge:** einzelne tbc. luftleere Herde **Leber:** o. B. **Milz:** Follikelfibrose	nach 5 Tagen positiv
816	„	„	3 Mon.	+	**Lunge:** fibrot. Knötchen **Leber:** o. B. **Milz:** mit fibrot. Veränd.	nach 80 Std. positiv
808	„	„	6 Mon.	O	**Lunge:** einzelne Herde **Leber:** o. B. **Milz:** o. B.	„

Mit $^1/_{20000}$ mg EM subkutan (Bauch rechts) vorbehandelten und nach $2^1/_2$ Mon. mit $^1/_{200000}$ mg virulenten Bazillen (Punktat) subkutan (Bauch links) infizierten Meerschweinchen.

Tier Nr.	Erst-infektion	Super-infektion	getötet nach	Makro-	Mikroskopischer Befund	Tuberkulin-Reaktion nach 7 Wochen
830	$^1/_{20000}$ mg EM	nach $2^1/_2$ Mon. $^1/_{200000}$ mg. vir. Bazillen	2 Mon.*	O	Lunge: / Leber: / Milz: o. B.	nach 80 Std. positiv
821	„	„	4 Mon.*	+	Lunge: einzelne broncho-pneum. Herde Milz: fibrot. Herdchen	„
824	„	„	4 Mon.*	+		nach 92 Std. positiv
822	„	„	6 Mon.	+	Lunge: einz. mass. Herdch. Leber: o. B. Milz: Follikelhyperplasie	nach 5 Tagen schwach positiv
828	„	„	6 Mon.	+	Lunge: o. B. Leber: o. B. Milz: Follikelhyperplasie	nach 80 Std. stark positiv
823	„	„	$8^1/_2$ Mon.	+++	Lunge: / Leber: / Milz: mehrere tbc. Herde	„
827	„	„	$8^1/_2$ Mon.	+ +	Alle Organe tuberkulös verändert	nach 5 Tagen positiv
829	„	„	$8^1/_2$ Mon.*	++++		positiv
825	„	„	$8^1/_2$ Mon.	+ + +	In allen Organen zahlreiche, kleine Herde	nach 5 Tagen positiv

Verlauf der subkut. Erstinfektion (Bauch rechts) mit $^1/_{200000}$ mg vir. Bazillen
Kontrollen zur Superinfektion.

Tier Nr.	Erst-infektion	Super-infektion	getötet nach	Makro- Befund	Mikroskopischer Befund	Tuberkulin-Reaktion nach 7 Wochen
831	$^1/_{200000}$ mg EM	keine	4 Mon.*	++++	überall total verkäste tbc. Herde	
832	„	„	$6^1/_2$ Mon.*	+++		
833	„	„	$6^1/_2$ Mon.*	++++		
835	„	„	$6^1/_2$ Mon.	+++		
836	„	„	$6^1/_2$ Mon.	+++		

Verlauf der subkutanen Erstinfektion (Bauch rechts) mit $^1/_{20000}$ mg EM (entnommen aus den Versuchsreihen des Hygien. Institutes, Dr. A. Nagel) Kontrollen zur Erstinfektion.

Tier Nr.	Erstinfektion	Superinfektion	getötet nach	Makroskop. Befund
223	$^1/_{20000}$ mg EM	keine	$2^1/_2$ Mon.	+
207	„	„	„	+
204	„	„	3 Mon.	+
197	„	„	6 Mon.	O
222	„	„	„	O

ZUSAMMENFASSUNG.

Nach theoretischen Erörterungen über das Problem der Immunität bei der Tuberkulose wird über eigene Versuchsergebnisse berichtet, die an Meerschweinchen durchgeführt wurden. In den Versuchen sollte festgestellt werden, ob die Immunitätsleistung des Meerschweinchenorganismus bei intravenöser Vorbehandlung mit dem schwach virulenten Bazillus EM größer ist als bei der subkutanen. Nach dem Ergebnis scheint die intravenöse der subkutanen gering überlegen zu sein. Doch ist die Zahl der im Versuche benutzten Tiere zu gering, um ein endgültiges Urteil zu bilden. Hierzu sind weitere Versuche noch notwendig.

Am Schlusse meiner Arbeit möchte ich Herrn Prof. Dr. Selter für die Überlassung des Themas, sowie Herrn Dr. Nagel für die Übernahme des Referates und für seine wertvollen Anregungen bei der Ausführung der Arbeit meinen herzl. Dank aussprechen.

SCHRIFTTUM.

Selter, Fetzer, Weiland: Zentr. f. Bakteriologie und Infektionskrankheiten 1934, Bd. 132.

— — — Zentr. f. d. gesamte experimentelle Medizin 1934, Bd. 93, H. 1 und 2.

Selter, Nagel: Ztschr. f. Tuberkulose 1938, Bd. 81, H. 3.

Becker: Dissertation 1936. Ist durch die orale Impfung mit BCG-Baz. ein genügender Impfschutz gegen die Tbc. zu erwarten?

Nagel: Ztschr. f. Tuberkulose 1938, Bd. 79, H. 4.

— Z. Immunforschung 94, 87—96 (1938).

Nagel, Fenkner: Ztschr. f. Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten 1929, Bd. 144.

Löwenstein, Moro: Hdbch. d. Pathogenen Mikroorganismen 1928, Bd. 5.

Boquet: L'Allergie et l'immunité dans la tuberculose.

Pirquet: Hdbch. d. Pathogenen Mikroorganismen 1928, Bd. 5.

Koch, Kraus, Blumenberg, Behring, Römer: zitiert nach Becker (s. o.).

Rößle: zitiert nach Nagel.

Liebermeister: Tuberkulose als Allgemeininfektion. Verh. Tub. 1937.

Lange, Lydtin: Zbl. f. Tub. 50 I.

Friedmann: Deutsche med. Woschr. 1904, Nr. 46, 1903 Nr. 50.

Calmette: La vaccination préventive contre la tuberculose par le BCG.

Bordet: Zbl. Tbc. 48, 34 (L 938).

Kalbfleisch: Beitrag z. Klin. d. Tbc. 70, H. 4/5 (1928).

Ruesch: Allergie und Immunität i. d. Tbc. (Kritische Übersicht.) Med. Poliklin. Univ. Zürich 1935.

Seiffert, W.: Klin. Woschr. 17, 721—724; 17, 761—766 (1938).

Schwartz: Empfindlichkeit und Schwindsucht.

LEBENSLAUF.

Am 16. Januar 1914 wurde ich, August Sbiegay, als Sohn des Reichsbahnsekretärs August Sbiegay und seiner Ehefrau Elfriede geborene Georg in Witten-Bommern geboren. Von 1920—1924 besuchte ich daselbst die Volksschule und dann das Reform-Realgymnasium in Witten/Ruhr, wo ich 1934 die Reifeprüfung ablegte. Nach Ableistung des Arbeitsdienstes studierte ich Medizin in Marburg, Freiburg und Bonn. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich im Frühjahr 1937 in Bonn. Die klinischen Semester verbrachte ich in Freiburg und Bonn.